

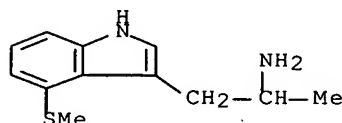
AN 1967:94909 HCAPLUS
 DN 66:94909
 TI Indole derivatives
 IN Hofmann, Albert; Troxler, Franz
 PA Sandoz Ltd.
 SO Patentschrift (Switz.), 3 pp.
 CODEN: SWXXAS
 DT Patent
 LA German
 FAN.CNT 1
 PI CH----414639 19661230 CH 19611020 <--
 GI For diagram(s), see printed CA Issue.
 AB Amino derivs. of substituted indoles (I), where R1 is low alkyl or aralkyl and R2 is H or low alkyl, are prepared from the corresponding nitro compound. Thus, a solution of 4.05 g. 3-(2-methyl-2-nitrovinyl)-4-(methylthio)indole in 85 cc. absolute tetrahydrofuran (THF) is added dropwise to a solution of 8 g. LiAlH₄ in 140 cc. absolute THF at 50° and stirred 5 hrs.; 30 cc. saturated Na₂SO₄ solution is added and the mixture evaporated to dryness on a water bath. The residue is extracted with a mixture of ether and tartaric acid (II). The basic components of the II phase are liberated with 2N NaOH, extracted with CaCl₂, dried over K₂CO₃, and finally evaporated to dryness to give 3-(2-aminopropyl)-4-(methylthio)indole (III), m. 143-5° (AcOH or C₆H₆-CHCl₃); III methanesulfonate m. 227-9° (MeOH). Similarly prepared were 3-(2-aminopropyl)-4-(benzylthio)indole, m. 156-8° (C₆H₆-CHCl₃); and 3-(2-aminoethyl)-4-(benzylthio)indole, m. 120-2° (C₆H₆).
 IC C07D
 CC 27 (Heterocyclic Compounds (One Hetero Atom))
 ST AMINOALKYL THIO INDOLES; THIO INDOLES AMINOALKYL; INDOLES AMINOALKYL THIO
 IT 10420-22-1P 13626-13-6P 13626-14-7P 15217-45-5P
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (preparation of)

L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Indole, 3-(2-aminopropyl)-4-(methylthio)- (8CI)

MF C12 H16 N2 S

CI COM



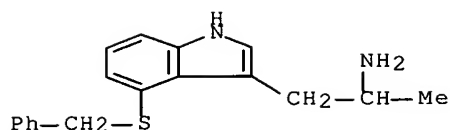
PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT

HOW MANY MORE ANSWERS DO YOU WISH TO SCAN? (1):4

L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

IN Indole, 3-(2-aminopropyl)-4-(benzylthio)- (8CI)

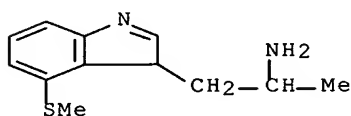
MF C18 H20 N2 S



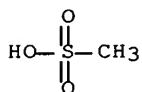
****PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT****

L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Indole, 3-(2-aminopropyl)-4-(methylthio)-, monomethanesulfonate (8Cl)
 MF C12 H16 N2 S . C H4 O3 S

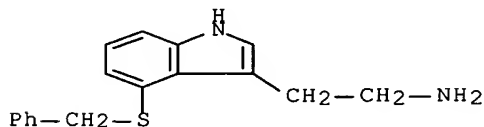
CM 1



CM 2



L2 4 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 IN Indole, 3-(2-aminoethyl)-4-(benzylthio)- (7Cl, 8Cl)
 MF C17 H18 N2 S



****PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT****
ALL ANSWERS HAVE BEEN SCANNED



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 2

Int. Cl.:

C 07 d 27/56

Gesuchsnnummer:

14217/65

Anmeldungsdatum:

20. Oktober 1961, 24 Uhr

Patent erteilt:

15. Juni 1966

Patentschrift veröffentlicht:

30. Dezember 1966

Bibliothek

Bar. Ind. Eigentum

10 JAN. 1967

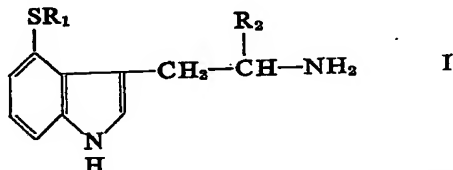
HAUPTPATENT

Sandoz AG, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen

Albert Hofmann und Franz Troxler, Bottmingen, sind als Erfinder genannt worden

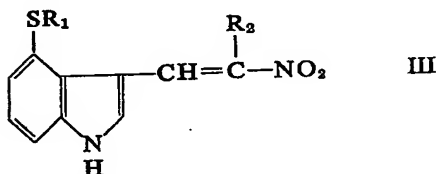
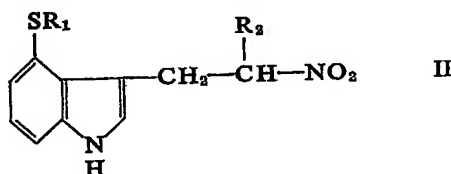
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen der Formel I,



worin R_1 niederes Alkyl oder Aralkyl und R_2 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten.

Erfindungsgemäß gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man

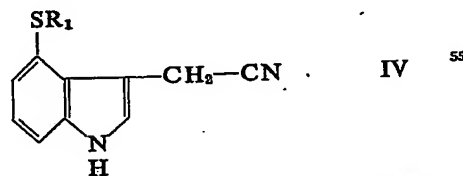
a) eine Nitroverbindung der Formel II bzw. III



reduziert, vorzugsweise durch Behandeln mit einem komplexen Alkalimetallhydrid, z. B. Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel wie abs. Dioxan, Tetrahydrofuran u. a. und bei erhöhter Temperatur, z. B. 50–100°. Die Herstellung des Ausgangsproduktes der Formel II bzw. III erfolgt aus einem 4-(Alkylthio)- oder 4-(Aralkylthio)-indol: Man

führt es durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid in den entsprechenden Indol-3-aldehyd über und kondensiert diesen mit einem Nitroalkan der Formel $R_2-CH_2-NO_2$, vorzugsweise ohne Lösungsmittel, aber in Gegenwart von Ammoniumacetat, zur Nitroverbindung der Formel III. Oder man setzt das oben genannte Indol mit Formaldehyd und einem sekundären, aliphatischen oder cyclischen Amin, z. B. Dimethylamin, Diäthylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin usw., zu einer Mannich-Base um und erhitzt diese mit einem Nitroalkan der Formel $R_2-CH_2-NO_2$ in Gegenwart eines Protonenacceptors, vorzugsweise Natriumhydroxyd, wobei eine Nitroverbindung der Formel II entsteht.

b) Erfindungsgemäß kann man auch ein Nitril der Formel IV



reduzieren, vorzugsweise mit einem komplexen Alkalimetallhydrid, z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther, oder mit katalytisch erregtem Wasserstoff, z. B. in Gegenwart von Raney-Nickel in ammoniakalischem Methanol.

Die Herstellung der Nitrile der Formel III erfolgt aus einem 4-(Alkylthio)- oder 4-(Aralkylthio)-indol: Man setzt es mit Formaldehyd und einem sekundären, aliphatischen oder cyclischen Amin, wie z. B. Dimethylamin, Diäthylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin usw., zu einer Mannich-Base um und verkocht diese, vorzugsweise nach Quartärisierung mit einem Alkylhalogenid, mit einer wäßrigen Alkalicyanidlösung zum Nitril der Formel III.

Die gemäß vorliegender Erfindung erhaltenen Endprodukte sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden; auch unbekannt waren bisher die Ausgangsprodukte. Die Verbindungen der Formel I sind bei Raumtemperatur feste, kristallisierte Stoffe, die in Wasser schwer löslich sind, sich aber in den üblichen organischen Lösungsmitteln wie z. B. Alkohol, Äther, Aceton, Benzol, Chloroform, usw. leicht lösen. Mit anorganischen und organischen Säuren bilden sie bei Raumtemperatur beständige, kristallisierte Salze. Sie geben positive Farbreaktionen mit dem Keller-Reagens (Eisen-III-chlorid enthaltender Eisessig und konz. Schwefelsäure) und mit dem Van-Urk-Reagens (p-Dimethylaminobenzaldehyd und verd. Schwefelsäure).

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus. So weisen viele davon bei der Prüfung am Tier zentral stimulierende Eigenschaften auf: Sie fördern spinale Reflexe, wirken motorisch erregend und hemmen die sedative bzw. depressive Wirkung des Reserpins. Zudem stimulieren sie auch vegetative, insbesondere sympathische Funktionen und weisen einen gewissen Serotonin-Antagonismus auf. Die neuen Indolderivate zeigen eine sehr geringe Toxizität. Einige davon können zur Behandlung verschiedenartiger psychischer Erkrankungen, wie vor allem von Zwangsneurosen sowie von Depressionen, Verstimmungen und Angstzuständen neurotischer und psychotischer Genese, verwendet werden. Sie werden vom Organismus praktisch quantitativ resorbiert und kommen daher vorzugsweise peroral zur Anwendung, können aber ebenso gut subcutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Der Wirkstoff wird als freie Base oder in Form eines wasserlöslichen Salzes verabreicht. Im Falle der oralen Applikation kommen als Darreichungsformen vorzugsweise Tabletten oder Dragées in Frage, zu denen die Verfahrenserzeugnisse als Wirkstoffe mit den pharmazeutisch üblichen Trägerstoffen wie Milchsucker, Stärke, Stearinsäure, Talk, usw. verarbeitet werden. Außerdem stellen die Substanzen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln dar.

In den folgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden; die Schmelz- und Siedepunkte sind korrigiert.

Beispiel 1

3-(2-Amino-propyl)-4-methylthio-indol

Zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 8 g Lithiumaluminiumhydrid in 140 cm³ abs. Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 4,05 g 3-(2-Methyl-2-nitrovinyl)-4-methylthio-indol in 85 cm³ abs. Tetrahydrofuran und rührt 5 Stunden bei 50°. Anschließend zersetzt man mit 30 cm³ gesättigter Natriumsulfatlösung und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Man schüttelt den Rückstand zwischen Äther und Weinsäurelösung aus. Aus der weinsäuren Lösung werden die basischen Bestandteile mit 2n Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Chloroform

extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man durch Kristallisation aus Essigester oder Chloroform/Benzol das 3-(2-Amino-propyl)-4-methylthio-indol in Nadeln vom Smp. 143–145°.

Keller'sche Farbreaktion:
dunkelblau, nach 5 Sek.
lila violett.

Van Urk'sche Farbreaktion:
schwach rosa.

Methansulfonat: Blättchen vom Smp. 227–229° aus Methanol.

Das als Ausgangsprodukt benötigte 3-(2-Methyl-2-nitrovinyl)-4-methylthio-indol wird wie folgt hergestellt:

2-Nitro-6-amino-toluol wird bei 0° diazotiert und die Diazolösung bei pH 6 zu einem Gemisch von Methylmercaptan und verdünnter Natronlauge in Gegenwart von Kupferpulver gegeben. Das entstandene 2-Nitro-6-methylthio-toluol siedet bei 130°/0,2 mm Hg; Smp. 56–58°. Eine Lösung von 2-Nitro-6-methylthiotoluol und Oxalsäurediäthylester in Äther wird 10 Tage lang bei Raumtemperatur mit Kaliumäthylat stehengelassen und der ausgefallene Niederschlag zur Verseifung mit verdünnter Natronlauge bei Raumtemperatur geschüttelt; die gebildete (2-Nitro-6-methylthio-phenyl)-benztraubensäure kristallisiert aus Benzol in Drusen vom Smp. 107–109°. Zum Ringschluß wird die Verbindung in verdünnter Natronlauge unter Eiskühlung mit Natriumdithionit behandelt. Beim Ansäuern fällt 4-Methylthio-indol-2-carbonsäure aus; Nadeln vom Smp. 244–246° aus Äthanol, Methanol/Benzol oder Äthanol/Eisessig; Keller'sche und Van Urk'sche Farbreaktion: negativ. Obige Carbonsäure wird bei 260–270°/15 mm Hg decarboxyliert. Nach Destillation bei 145–155°/0,05 mm Hg schmilzt das erstarrte Destillat bei 44 bis 47°. Das so erhaltene 4-Methylmercapto-indol weist eine braun-violette Keller'sche und eine blaue, violettstichige Van Urk'sche Farbreaktion auf. 4-Methylthio-indol wird in Dimethylformamid mit Phosphoroxychlorid zum 4-Methylthio-indol-3-aldehyd (Smp. 119–120°) umgesetzt und dieser anschließend mit Nitroäthan in Gegenwart von Ammoniumacetat zum 3-(2-Methyl-2-nitrovinyl)-4-methylthio-indol kondensiert; dunkelrote Prismen vom Smp. 171–173° aus Chloroform.

Beispiel 2

3-(2-Amino-propyl)-4-benzylthio-indol

Eine Lösung von 11,48 g 3-(2-Methyl-2-nitrovinyl)-4-benzylthio-indol in 180 cm³ abs. Tetrahydrofuran wird bei 50° zu einer Lösung von 17,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 cm³ abs. Tetrahydrofuran getropft und anschließend noch 5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Man zersetzt mit 70 cm³ Methanol und 90 cm³ gesättigter Natriumsulfatlösung und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Man schüttelt den Rückstand zwischen

Äther und Weinsäurelösung aus. Aus der weinsäuren Lösung werden die basischen Bestandteile mit 2n Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man durch Kristallisation aus Chloroform/Benzol das 3-(2-Amino-propyl)-4-benzylthio-indol in Nadelchen vom Smp. 156–158°. Keller'sche Farbreaktion:

hellrot, später
bräunlichrot.

Van Urk'sche Farbreaktion:
negativ.

Das als Ausgangsprodukt benötigte 3-(2-Methyl-2-nitrovinyl)-4-benzylthio-indol wird wie folgt hergestellt:

Eine diazotierte Lösung von 2-Nitro-6-amino-toluol wird bei 0° zu einem Gemisch von Benzylmercaptan, verdünnter Natronlauge und Kupferpulver in Wasser gegeben. Das entstandene 2-Nitro-6-benzylthio-toluol schmilzt bei 106–108° nach Kristallisation aus Chloroform. Eine Lösung von 2-Nitro-6-benzylthio-toluol und Oxalsäurediäthylester in abs. Tetrahydrofuran wird 12 Tage mit Kaliumäthylat stengelassen. Nach Aufarbeitung wird der Äthylester zur Verseifung mit wäßriger Natronlauge behandelt; beim Ansäuern erhält man die rohe (2-Nitro-6-benzylthio-phenyl)-brenztraubensäure als Öl. Man versetzt sie zum Ringschluß in alkalischer Lösung mit Natriumdithionit und Natronlauge bei 0–5° und erhält beim Ansäuern 4-Benzylthio-indol-2-carbonsäure; Smp. 191–192° nach Kristallisation aus Äthanol und Äthanol/Eisessig. Farbreaktion nach Keller: resedagrün, nach Van Urk: negativ. Obige Carbonsäure wird bei 210°/15 mm Hg decarboxyliert. Nach Destillation bei 155°/0,02 mm Hg schmilzt das erstarrte Destillat bei 32–35°. Das so erhaltene 4-Benzylthio-indol weist vor dem Schütteln eine violette, nachher eine braune Keller'sche Farbreaktion auf; Van Urk'sche Farbreaktion: trüb violett. Durch Umsetzung von 4-Benzylthio-indol mit Phosphoroxychlorid in Dimethylformamid erhält man 4-Benzylthio-indol-3-aldehyd (Smp. 164–166°); die anschließende Kondensation mit Nitroäthan in Gegenwart von Ammoniumacetat ergibt 3-(2-Methyl-2-nitrovinyl)-4-benzylthio-indol; dunkelrote Prismen vom Smp. 160–162° aus Chloroform/Äthanol.

Beispiel 3

3-(2-Aminoäthyl)-4-benzylthio-indol

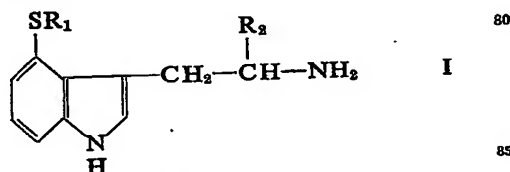
In eine auf 50° erwärmte Lösung von 1,6 g Lithiumaluminiumhydrid und 25 cm³ abs. Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 1,55 g 3-(2-Nitrovinyl)-4-benzylthio-indol in 30 cm³ abs. Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei 50°. Anschließend zersetzt man mit 15 cm³ Methanol und 40 cm³ gesättigter Natriumsulfatlösung und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Man nimmt den Rückstand in Wasser auf, filtriert und schüttelt das Filtrat zwischen Äther und Weinsäurelösung aus. Aus der

weinsäuren Lösung werden die basischen Bestandteile mit 2n Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man das 3-(2-Aminoäthyl)-4-benzylthio-indol in Prismen vom Smp. 120–122° durch Kristallisation aus Benzol. Keller'sche Farbreaktion: dunkelorange. Van Urk'sche Farbreaktion: negativ.

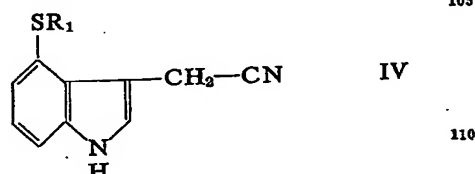
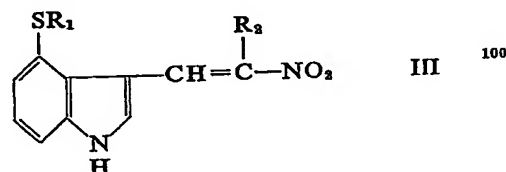
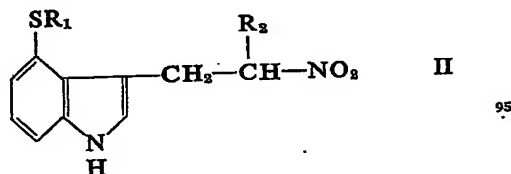
Das Ausgangsprodukt, 3-(2-Nitrovinyl)-4-benzylthio-indol, erhält man durch Umsetzung von 4-Benzylthio-indol mit Phosphoroxychlorid in Dimethylformamid zum 4-Benzylthio-indol-3-aldehyd (Smp. 164–166°) und anschließende Kondensation mit Nitromethan in Gegenwart von Ammoniumacetat zum 3-(2-Nitrovinyl)-4-benzylthio-indol; Smp. 171–172°.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen der Formel I,



worin R₁ niederes Alkyl oder Aryl und R₂ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Nitroverbindung der Formel II bzw. III oder ein Nitril der Formel IV



reduziert.

UNTERANSPRUCH

Verfahren nach dem Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reduktionsmittel ein komplexes Alkalimetallhydrid verwendet.

Sandoz AG

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN
AM 9. JUNI 1926

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

— № 414639 —

KLASSE 47h GRUPPE 19
(L 5818r XII/47h²)

Carl Lindström Akt.-Ges. in Berlin.

Zahnräderwendegetriebe.

Patentiert im Deutschen Reiche vom 23. Juni 1923 ab.

Die bisher bekannten Zahnräderwendegetriebe mit im Winkel zueinander stehenden Rädern, wie dieselben z. B. an Schreibmaschinen, Rechenmaschinen, Zählwerken o. dgl. zum wechselweisen Antrieb der Teile in zwei verschiedenen Bewegungsrichtungen Verwendung finden, wurden aus Kegelzahnradern gebildet. Die Herstellung der Verzahnung dieser sehr kleinen Kegelräder ist verhältnismäßig umständlich und teuer. Als weiterer Nachteil kommt hinzu, daß die beiden, gewöhnlich auf einer gemeinsamen Achse oder Hülse feststehenden Übertragungsräder zwecks genauen Gegenüberliegens ihrer Verzahnungen mit großer Genauigkeit auf dieser Hülse angelötet bzw. befestigt werden müssen. Hierdurch wird die Herstellung dieser kleinen Getriebe außerordentlich umständlich und kostspielig.

20 Diese Nachteile werden gemäß der Erfindung dadurch vermieden, daß der antreibende Zahnkranz; das Kronrad o. dgl. mit in radialer Richtung verlaufenden Zahnflanken von gleichmäßigem Querschnitt, also mit parallel laufenden Zahnflanken zweier benachbarten Zähne versehen ist. Die im Winkel zu diesem

Antriebsrad angeordneten Übertragungsräder, welche abwechselnd mit demselben in Eingriff gebracht werden können, sind mit Stirnzähnen versehen, welche an den nach dem Schnittpunkte der beiden Achsen gerichteten Stirnflächen abgerundet oder abgeschrägt werden können.

Die beiden Übertragungsräder, die mit der gemeinsamen Hülse in an sich bekannter Weise aus einem Stück bestehen, werden in einem Arbeitsgange angefertigt, so daß ein genaues Gegenüberliegen der Zahnformen bei beliebiger Herstellung gewährleistet ist.

Der Erfindungsgegenstand ist auf der Zeichnung in einem Ausführungsbeispiel zur Darstellung gebracht:

Abb. 1 zeigt ein Getriebe nach der Erfindung in Seitenansicht, teilweise im Schnitt, während

Abb. 2 eine Oberansicht darstellt.

Abb. 3 ist eine Stirnansicht des Getriebes.

Das Antriebsrad *a*, welches als Kronrad ausgebildet sein kann, ist auf der Welle *b* befestigt. Die Zahnflanken *c* des Rades *a* sind von gleichmäßigem Querschnitt, d. h. die Zahnflanken der benachbarten Zähne *d* sind

miteinander parallel angeordnet. Die Herstellung dieser parallel verlaufenden Zahn-
lücken kann auf beliebige, äußerst einfache
Weise erfolgen.

5 Im Winkel zu der Achse der Welle *b* ist die Übertragungs-
welle *e* gelagert, welche abwechselnd in verschiedenen Richtungen ge-
dreht werden soll. Auf der Welle ist ver-
schiebbar, jedoch gegen Drehung gesichert,
10 die Hülse *f* mit den beiden, die Drehung in verschiedenen Bewegungsrichtungen bewir-
kenden Übertragungsrädern *g, h* angeordnet.
Die Räder *g, h* sind mit Stirnverzahnung ver-
sehen und können daher in einem Arbeitsgange
15 zusammen mit der Hülse aus einem Stück
hergestellt werden, so daß trotz dieser vereinfachten
Herstellungsweise ein genaues Gegenüber-
liegen der Zahnform der beiden Über-
tragungsräder *g, h* gewährleistet ist.

20 Zweckmäßig werden die Übertragungs-
räder *g, h* an den dem Schnittpunkte der beiden
Achsen zugerichteten Stirnflächen abge-
schrägt oder abgerundet.

Statt auf einer Hülse, könnten die Über-
tragungsräder *g, h* auch mit ihrer in diesem
25 Falle verschiebbaren Welle aus einem Stück
angefertigt werden.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß bei
einer Umschaltung der Bewegungsrichtung
30 durch Verschieben der Übertragungsräder *g, h*
nach links (Abb. 1) das Zahnrad *h* in genauen

Eingriff mit der Verzahnung *c, d* des Kron-
rades *a* zwecks Umkehr der Bewegungsrich-
tung gelangen muß, so daß trotz der einfachen
Herstellung ein genaues Arbeiten des Wende-
35 getriebes erreicht wird.

PATENT-ANSPRÜCHE:

1. Zahnräderwendegetriebe mit auf der
einen, z. B. der anzutreibenden Welle 40
sitzenden, gemeinsam verschiebbaren
Zahnradern, in die ein auf der anderen,
z. B. der treibenden Welle sitzendes Zahn-
rad abwechselnd eingreift, dadurch
gekennzeichnet, daß das z. B. als Kron- 45
rad (*a*) ausgebildete treibende Zahnrad
mit in radialer Richtung angeordneten
Zahnücken parallelen Querschnitts und
die verschiebbaren Übertragungsräder
(*g, h*) mit Stirnzähnen versehen sind. 50

2. Zahnräderwendegetriebe nach An-
spruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
Übertragungsräder (*g, h*) zwecks genauen
Gegenüberliegens der Zahnformen in
einem Arbeitsgang hergestellt sind. 55

3. Zahnräderwendegetriebe nach An-
spruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,
daß die Zähne der Übertragungsräder
(*g, h*) an ihren dem Schnittpunkt der im
Winkel zueinander stehenden Achsen zu- 60
gerichteten Stirnflächen abgerundet oder
abgeschägt sind.

Abb. 1.

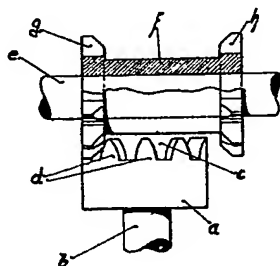


Abb. 2.

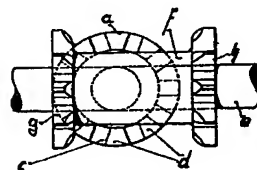


Abb. 3.

